

МОРФОФУНКЦИОНАЛЬНЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ НЕЙРОГЕННОЙ ПРИРОДЫ ЗАБОЛЕВАНИЙ СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТОЙ СИСТЕМЫ

ШВАЛЕВ В.Н.¹, РЕУТОВ В.П.², РОГОЗА А.Н.¹, СЕРГИЕНКО В.Б.¹, СОСУНОВ А.А.¹, КОВАЛЕВ В.П.¹

DEVELOPMENT OF THE DOCTRINE OF THE NEUROGENIC NATURE OF HEART DISEASE IN THE ASPECT OF NEW STUDIES OF REGULATORY MECHANISMS OF THE CARDIOVASCULAR SYSTEM

SHVALEV V.N., REUTOV V.P., ROGOZA A.N., SERGIENKO V.B., SOSUNOV A.A., KOVALEV V.P.

¹Институт клинической кардиологии имени А.Л. Мясникова Российского кардиологического научно-производственного комплекса МЗ РФ; 12552, Москва, 3-я Черепковская ул., 15а, ²Институт высшей нервной деятельности и нейрофизиологии РАН; 117485, Москва, ул.Бутлерова, 5а.

А.Л. Мясников в монографии «Гипертоническая болезнь и атеросклероз» [21] вслед за своим учителем Г.Ф.Лангом, справедливо связывал развитие гипертонической болезни с прогрессированием атеросклероза, причем объединяющим началом в этих рассуждениях был нервный фактор. В настоящем исследовании в результате применения количественных нейрогистохимических методов изучения состояния нервного аппарата сердечно-сосудистой системы приводятся современные представления об онтогенезе нервной трофики сердца при некоторых кардиологических заболеваниях. Представлен сравнительный анализ вариабельности сердечного ритма в норме и при кардиомиопатии. В статью включены также работы по изучению барорефлекторной регуляции сердца и радионуклидной диагностике кардиологических заболеваний.

Ключевые слова: вегетативная нервная система, онтогенез, ранняя инволюция адренергических сплетений, вариабельность ритма сердца, синтаза оксида азота при ишемической болезни сердца.

A.L Myasnikov in the monograph "Hypertensive heart disease and atherosclerosis" [21] following his teacher G.F.Lang rightly linked the development of hypertension with the progression of atherosclerosis, the unifying element in these arguments was nerve factor. In the present study as a result of the application of quantitative methods to study neurohistohemic state of the nervous apparatus of the cardiovascular system are the modern conception of ontogenesis nervous trophics heart for some cardiac

diseases. The comparative analysis of heart rate variability in normal and cardiomyopathy. The item also includes studies on baroreflex regulation of heart and radioiodinated metaiodobenzylguanidine in the diagnosis of heart diseases.

Key words: autonomic nervous system, ontogeny, early involution of the adrenergic plexus, heart rate variability, nitric oxide synthase in coronary heart disease.

В монографии «Гипертоническая болезнь и атеросклероз» [21] проф. А.Л. Мясниковым, следуя постулатам проф. Г.Ф. Ланга, [15] было сформулировано прогрессивное представление о ведущей роли нарушений нервной трофики в процессе развития кардиологических заболеваний. Он писал о важнейшем факторе возникновения гипертонической болезни (ГБ) – неврозе [21, с.13]: «Этиологическим моментом болезни служит перенапряжение сферы высшей нервной деятельности под влиянием психоэмоциональных воздействий». Как известно жителям нашей планеты в начале XXI века, присуще высокое нервное напряжение и анализ сведений о нервной регуляции сердечно-сосудистой системы в процессе онтогенеза и при патологии весьма актуален. Завершается полувековой период со времени публикации названного труда и к настоящему времени получены многие новые данные в области исследований онтогенеза нервного аппарата сердечно-сосудистой системы и проблемы нервной трофики.

Современные представления о состоянии нервной регуляции сердечно-сосудистой системы в возрастном аспекте и в условиях патологии в последнее время значительно расширены при сочетании морфологических и функциональных исследований и получены новые материалы, подтверждающие основы учения о нейрогенной природе кардиологических заболеваний. Установление значения нервной трофики для функциони-

рования тканей возможно в результате детального изучения этапов формирования нейротканевых отношений [1, 3]. В связи с этим в лаборатории нейрогистологии и электронной микроскопии Кардиокомплекса были проведены гистохимические и ультраструктурные исследования иннервационных связей сердечно-сосудистой системы в онтогенезе и при развитии кардиоваскулярных заболеваний [36]. В соответствии с нашими представлениями о домедиаторном и медиаторном этапах развития [36, 37] были рассмотрены процессы становления нервно-трофической регуляции в сердце и кровеносных сосудах в пренатальном онтогенезе человека. Исследовано 12 серий эмбрионов человека, импрегнированных солями серебра и проведен количественный анализ у 23 плодов холинергических и адренергических нервных проведен количественный анализ у 23 плодов холинергических и адренергических нервных элементов сердечно-сосудистой системы. Как оказалось, в конце второго месяца эмбриогенеза в нервные терминалы сердца и кровеносных сосудов активно проникают медиаторы – ацетилхолин и норадреналин (рис. 1-а). Вследствие этих процессов, происходит становление трофики формирующихся тканей, а на развитие органов начинает оказывать влияние нервная регуляция. Таким образом, с началом плодного периода, наряду с образованием плаценты, нарастают активные адаптационно-трофические влияния нервной системы на развивающиеся сосуды и сердце и при формировании спинномозговых узлов у плода образуются разнообразные рецепторные окончания.

Необходимо отметить, что в пренатальном онтогенезе у плода могут возникать предпосылки к сердечно-сосудистым заболеваниям. В.П. Реутовым [23, 24] была впервые высказана гипотеза о том, что циклическая организация свободных радикалов азота и кислорода является фактором защиты от повреждений клеток и субклеточных структур. Нарушения названных циклов могут приводить к образованию пероксинитритов, диоксида азота и ОН-радикалов. Они являются факторами повреждения клеточных мембран и приводят к выходу протеаз и фосфолипаз, вызывая расщепление белков цитоплазмы клеток сосуда и накопление в них липоидных образований. При нарушениях этих процессов в организме плода может возникать предрасположение к возникновению кардиологической патологии. Нарушения развития нервной системы плода являются также основой ряда врожденных заболеваний, в том числе развития пороков сердца [17].

В постнатальном онтогенезе после полового созревания происходит максимальное развитие иннервации сердечно-сосудистой системы

(рис. 1-б). Особенно активно функционирует симпатическая нервная система, обеспечивающая, например, у спортсменов наиболее высокие достижения в три первых десятилетия. Иннервация сердечно-сосудистой системы нами определялась при изучении материалов 124 ранних вскрытий людей разного возраста в норме и при кардиологических заболеваниях с использованием нейрогистологических, гистохимических и ультраструктурных методов [35, 37]. Согласно нашим наблюдениям, полученным на большом контрольном материале вскрытий здоровых людей, погибших в катастрофах, после 35-40 лет начинают выявляться нарушения нервной трофики сердечно-сосудистой системы, нарастающие с возрастом (рис. 1, в). Реактивные изменения адренергических терминалей постепенно переходят в деструктивные. Важно подчеркнуть, что одновременно, согласно закону Кеннона – Розенблюта [12], усиливается гуморальная компенсация процессов десимпатизации [7, 8, 13, 16, 50, 51]. Она заключается в непрерывном увеличении плотности адренорецепторов в тканях стенок сосудов и сердца и возрастании чувствительности этих органов к катехоламинам. Таким образом, при изучении иннервации сердечно-сосудистой системы у здоровых людей после 40-летнего возраста был открыт феномен ранних возрастных инволюционных изменений симпатических нервных сплетений [38]. Возникновение возрастных нарушений нервной трофики подтверждается физиологическими и биохимическими исследованиями [3, 5, 6, 7]. Следует также учитывать значение в процессе онтогенеза взаимозависимости «нейрогенного» и «интимального» механизмов регуляции стенки сосудов при развитии ГБ и атеросклероза [20, 34].

Описываемые ранние изменения симпатической регуляции сердечно-сосудистой системы обуславливают предрасположение к ее заболеваниям. В связи с этим обращает особое внимание, что А. Л. Мясников, не располагая данными нейрогистохимических и ультраструктурных исследований, пришел в своей монографии к принципиальным выводам: «гипертоническая болезнь и атеросклероз начинаются в более раннем возрасте, чем обычно считают» [21, с. 573] и заключает: «в патогенезе гипертонической болезни и атеросклероза имеются общие начальные звенья (первичные нарушения со стороны регулирующих сосудистый тонус и сосудистую трофику нервных приборов)». Особенности раннего возникновения нейрогенных нарушений при ГБ были обнаружены не только в результате количественных нейрогистохимических исследований нервной трофики сердечно-сосудистой системы в онтогенезе, но, как показано ниже, получили подтверждение при изучении возрастных изменений показателей ва-

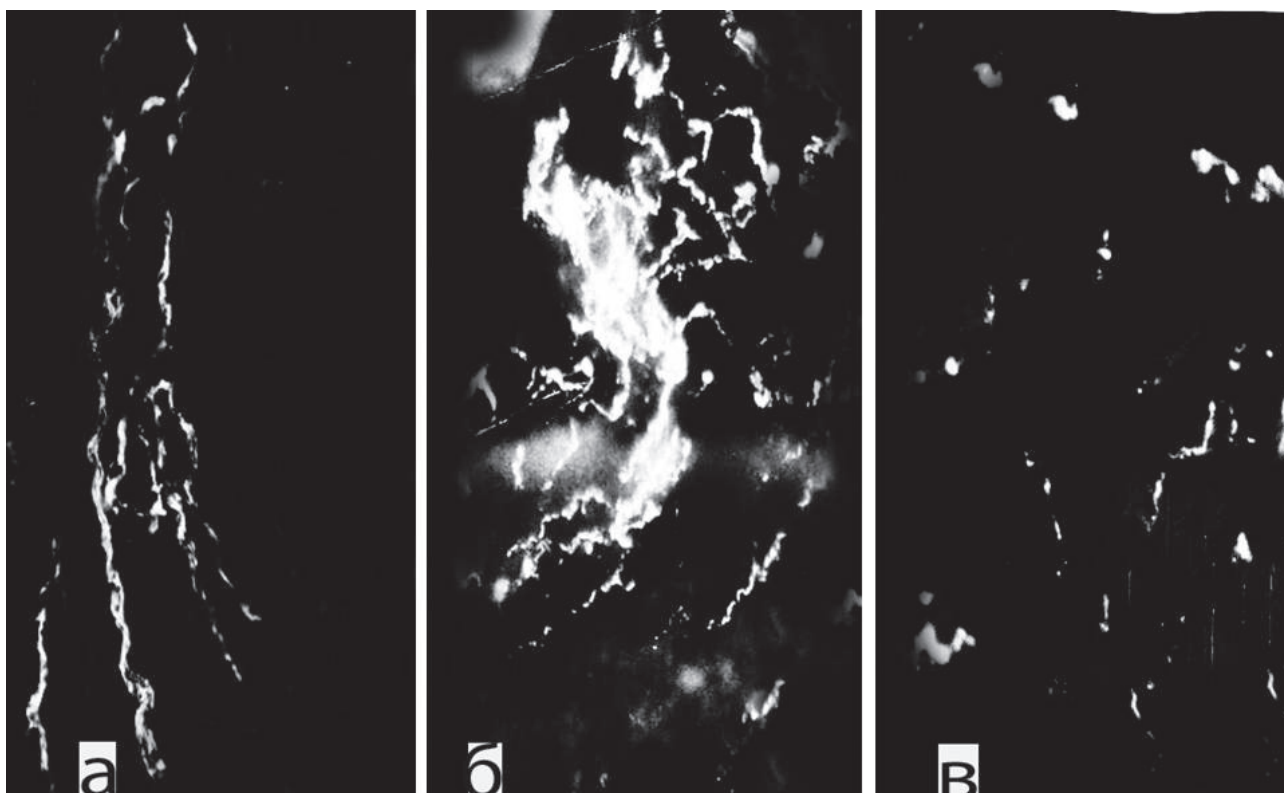


Рис. 1. Возрастные изменения плотности адренергических нервных терминалей в миокарде левого желудочка сердца человека в пренатальном и постнатальном онтогенезе. а - прорастающие симпатические нервные волокна в миокарде 9-недельного плода человека (материал после аборта). б – симпатическое нервное сплетение в миокарде 32-летнего мужчины. в – характерное снижение концентрации симпатических сплетений в миокарде 64-летнего мужчины. (Исследования выполнены на сердцах здоровых людей, погибших при катастрофах). Ув. 400.

риабельности сердечного ритма [27]. По данным ультраструктурных исследований, инволютивные изменения эфферентных окончаний в нервных ганглиях и сопутствующие изменения глиальных элементов нарастают при ГБ после 40 лет (рис. 2, а, б). Увеличивается дегенерация крист митохондрий, происходит накопление в цитоплазме гранул липофусцина. К старости нарастают изменения нервных структур в кровеносных сосудах и сердце, рецепторы коронарных артерий постепенно претерпевают реактивные, а затем дегенеративные изменения [35, 37].

Какие причины могут лежать в основе ранних инволюционных изменений симпатических нервных сплетений сердца? Возможно, их следует искать в нарушениях циклической организации свободных радикалов азота [23, 24]. Как известно, пероксинитриты, NO₂ и ОН-радикалы возникают преимущественно в тех областях сосудов, где есть турбулентное движение крови и большое напряжение эндотелия сосудов. При нарушении цикла оксида азота и супероксидного анион-радикала возникают условия для формирования атеросклеротических бляшек [23]. Но пока в стенке сосудов

сохраняются нервные окончания, генерирующие медиаторы адреналин и норадреналин, относящиеся по своей природе к фенолам биологического происхождения, обладающие высокими антирадикальными и антиоксидантными свойствами, патологии не наступает. Здесь следует обратиться к изучению значения в медицине проблемы оксида азота [4, 23, 24, 36, 40, 41, 46, 47]. Если исходить из факта, что оксид азота выделяется эндотелием на протяжении всей жизни, а кислород и супероксидный анион-радикал являются соединениями, находящимися в непосредственной близости с NO. По мере инволюции адренергических нервных волокон и снижения содержания медиаторов-биофенолов в интиме сосудов активизируется образование атеросклеротических бляшек. Прекращение выделения норадреналина из претерпевающих инволюцию симпатических нервных волокон способствует стимуляции деструктивных изменений сосудистой стенки [23, 24].

Нами производилось иммуноцитохимическими методами изучение синтазы оксида азота в ганглиях сердца, в окружающих внутрисердечные нейроны перичеселлюлярных аппаратах. Они, как

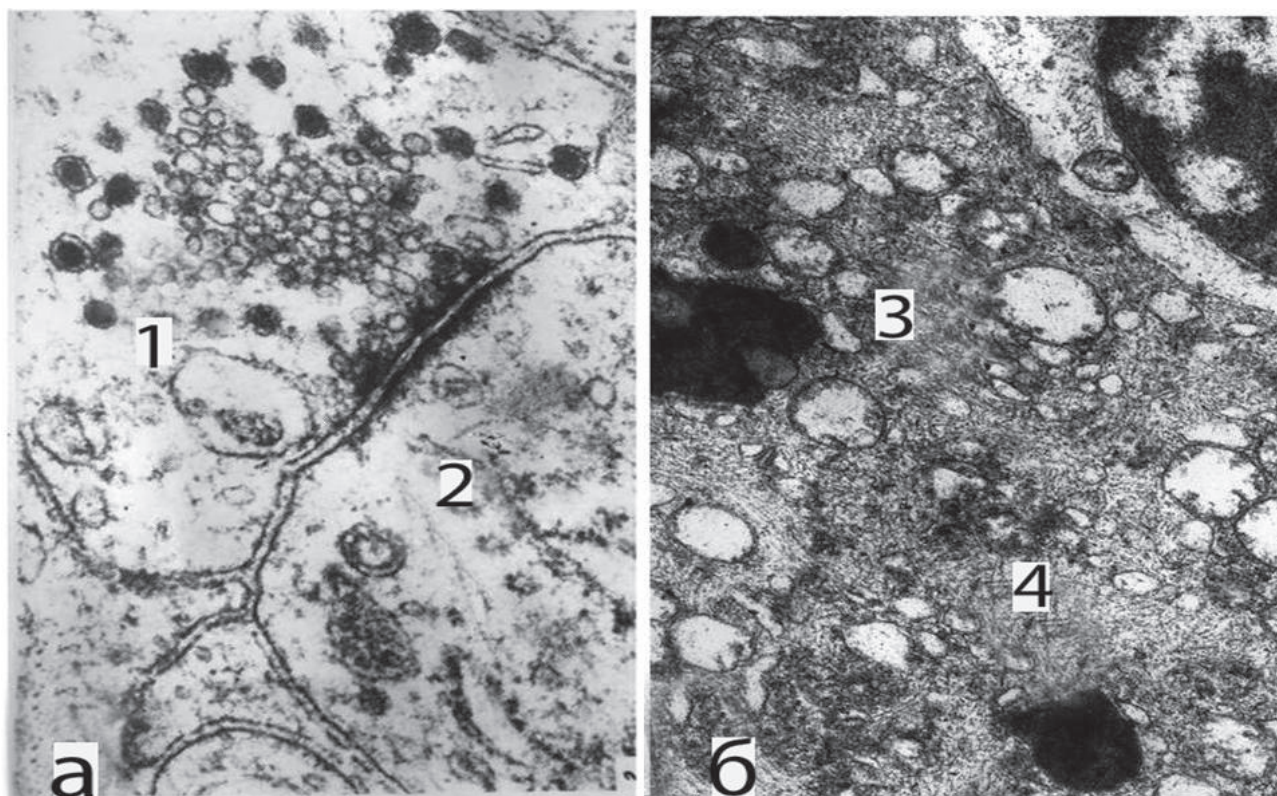


Рис. 2. Ультраструктура нейронов шейно-грудных симпатических ганглиев человека. а - строение аксодендритического синапса (1 -преганглионарное аксональное окончание; 2 –постсинаптическая мембрана дендрита. Мужчина 51 года. Ув.15000. б - дегенерация крист митохондрий (3) и образование гранул липофусцина (4) в ганглии мужчины 62-летнего возраста. Ув. 9000.

известно, образованы в основном терминалями парасимпатических волокон [10, 42, 45, 49, 51]. Нашими исследованиями было показано, что NOS/NADPH-диафораза во внутрисердечных нейронах человека обычно солокализована с ацетилхолинэстеразой [35].

Установлено, что при ишемической болезни сердца в случаях отсутствия дистрофических изменений нервных клеток увеличивается экспрессия NOS. Однако с возрастом, по мере нарастания дегенеративных процессов, доля NADPH-позитивных нейронов во внутрисердечных ганглиях непрерывно снижается. Эффекты NO особенно выражены в тех областях мозга, которые контролируют симпатическую активность и влияние блуждающих нервов. Таким образом, NO модулирует трансмиссию вегетативной деятельности на органы-мишени, воздействуя на уровне нервных ганглиев и нейротканевых контактов [23, 24, 25]. Нарушения взаимодействий NO с вегетативными функциями могут напрямую воздействовать на нейрогенный контроль кровообращения.

Следует отметить, что параллельно с нашим обнаружением феномена ранней инволюции симпатической нервной системы в нейроморфологической школе проф. П.А. Мотавкина при анализе

капиллярного русла и состояния эпендимы спинного мозга было сделано открытие нового органа эндокринной системы [18]. В пояснично-крестцовом отделе спинного мозга у человека была обнаружена железа внутренней секреции глиального происхождения, названная спинальным органом. Ее онтогенез, начало которого в среднем происходит одновременно с половым созреванием, характеризуется активным влиянием на нервную трофику сердечно-сосудистой системы. Обращает внимание, что деструкция этой эндокринной железы обычно начинается с 35-летнего возраста. Эти данные совпадают с нашими наблюдениями о времени начала инволюции симпатического отдела вегетативной нервной системы.

Углубленное изучение при кардиологических заболеваниях морфологии ЦНС перспективно. В монографии А.Л. Мясникова [21] мы находим некоторые сведения о ее структурных нарушениях при ГБ и атеросклерозе. В тканях мозга, пишет автор, местами определяются кровоизлияния и множественные мелкие размягчения. Изменения выявляются и в ганглиозных клетках подкорковых узлов и межоточного мозга. А.Л. Мясников отмечает, что состояние вегетативной нервной системы при гипертонической болезни изучалось

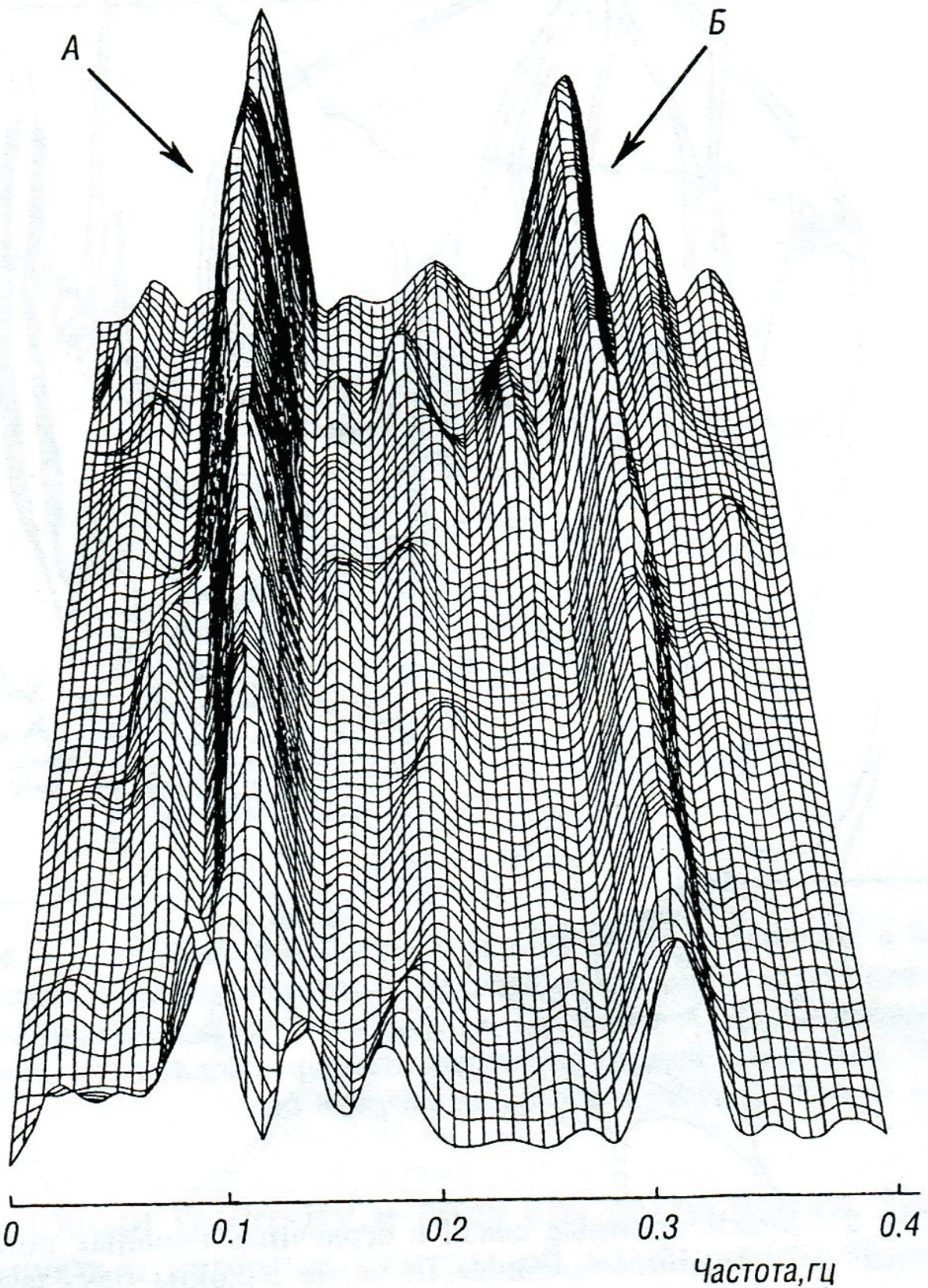


Рис.3. Результат время-частотного спектрального анализа сердечного ритма мужчины 32 лет. А – пик активности симпатической нервной системы. Б- Пик парасимпатического отдела вегетативной нервной системы, отражающий среднюю частоту дыхания. Исследование Н.А.Тарского.

Б.Н. Могильницким при импрегнации тканей солями серебра и были обнаружены реактивные и отчасти деструктивные изменения нервных волокон, в основном чувствительных. Учитывая небольшое количество сделанных наблюдений, автор делает вывод, что «пока нельзя признать за описанными изменениями патогенетического значения в развитии гипертонии» [21, с. 120]. Тем не менее, хотя полвека назад еще не было нейрогистохимических и электронномикроскопических исследований нервной системы при рассматриваемых заболеваниях, в конце монографии А.Л. Мясников приходит к принципиальным выводам, что: «в патогенезе гипертонической болезни и атеросклероза имеются общие начальные звенья (первичные нарушения со стороны регулирующих сосудистый тонус и сосудистую трофику нервных приборов)» [21, с. 574].

Нами определялись зоны поражения ЦНС посредством морфо-биохимических исследований одного из важнейших центров регуляции внутренних органов - гипоталамуса при внезапной сердечной смерти. При этом наряду с обнаружением в сердце очаговой дегенерации нервного аппарата [36] было установлено нарушенное соотношение в гипоталамусе основных катехоламинов нейрогуморальной регуляции тканей – норадреналина и адреналина. Последний доминировал в составе гипоталамических ядер, в то время как в норме в них имеет место преобладание норадреналина. П.А. Мотавкин и сотрудники расширили современные сведения о преобразованиях головного и спинного мозга и их кровеносных сосудов при развитии ГБ и других заболеваний [18-20]. Ими описана динамика изменений нервных сплетений в ЦНС которые «слагались из различной тяжести дистрофических процессов и явлений избыточного роста в нервных проводниках и их окончаниях» [19, с. 155].

Клинические подтверждения раннего возникновения нейрогенных нарушений при ГБ, обнаруженных нами в онтогенезе при количественных нейрогистохимических исследованиях сердечно-сосудистой системы, были подтверждены при изучении возрастных изменений показателей variability сердечного ритма [27]. Раннее снижение влияния симпатической нервной системы на сердечно-сосудистую систему у больных ГБ установлено при клинико-экспериментальных исследованиях специально разработанным методом «время-частотного спектрального анализа variability сердечного ритма в ранних фазах ортостатических проб». Исследования показали, что вегетативная регуляция сердца проявляется в модуляции быстрых колебаний артериального давления и частоты сердечных сокращений - ЧСС (с периодом менее минуты, особенно в

частотах между 0,2 и 0,4 Гц (высокочастотный, ВЧ диапазон спектра) и в области вокруг частоты 0,1 Гц (низкочастотный, НЧ-диапазон). Пиковая частота ВЧ-диапазона отражает частоту дыхания, а его мощность – активность парасимпатических влияний. Пиковая частота в НЧ-диапазоне отражает барорефлекторные возмущения, а мощность спектра ЧСС в НЧ-диапазоне – уровень симпатической активности., которая с возрастом снижается. На рисунке 3 представлен трехмерный график («вегетативный портрет») здорового человека 32-летнего возраста. Анализу подвергнуты вариации сердечных сокращений на протяжении одной минуты и заметен плавный дрейф основных частот и их амплитуд, более выраженный со стороны НЧ-спектра. Н.А. Тарским [27] была также произведена сравнительная оценка динамики индекса прироста мощности низко-частотного диапазона в течение ранней фазы ортостаза у здоровых и больных гипертонической болезнью первой и второй степени и также установлено ее снижение. Прием бета-адреноблокатора атенолола приводил к достоверному уменьшению частоты сердечных сокращений. Выраженное снижение суммарной мощности сердечных сокращений выявлено у лиц после 40 лет по мере старения [27]. При сопоставлении результатов спектрального анализа variability сердечного ритма сердца и гистохимических показателей плотности адренергических нервных сплетений миокарда человека в возрастном аспекте установлены высокие корреляции (рис. 4).

Наблюдения клиницистами ранних возрастных изменений нервной регуляции кровеносных сосудов были установлены также в результате изучения барорефлекторной регуляции артерий при ГБ у больных 35-70-летнего возраста. Было обнаружено, что уже при «мягкой» форме ГБ, при сочетании с начальными атеросклеротическими поражениями сонных артерий, происходит ослабление синокаротидного барорефлекса, увеличение variability и снижение выраженности суточного ритма артериального давления [25]. Возрастные изменения афферентного контроля кровяного давления, регуляции симпатических и парасимпатических сплетений приводят к нарушениям трофики тканей, способствует прогрессированию ГБ и атеросклероза. При умеренной форме ГБ у пациентов определялись отрицательные возрастные корреляционные связи между артериальным давлением и эффективностью синокаротидного барорефлекса. Результаты изучения барорефлексов в сочетании с уровнем артериального давления и частотой сердечных сокращений у пациентов 38 и 62 лет представлены на рисунке. 5. Целью этих исследований было создание доступной методики для оценки состояния

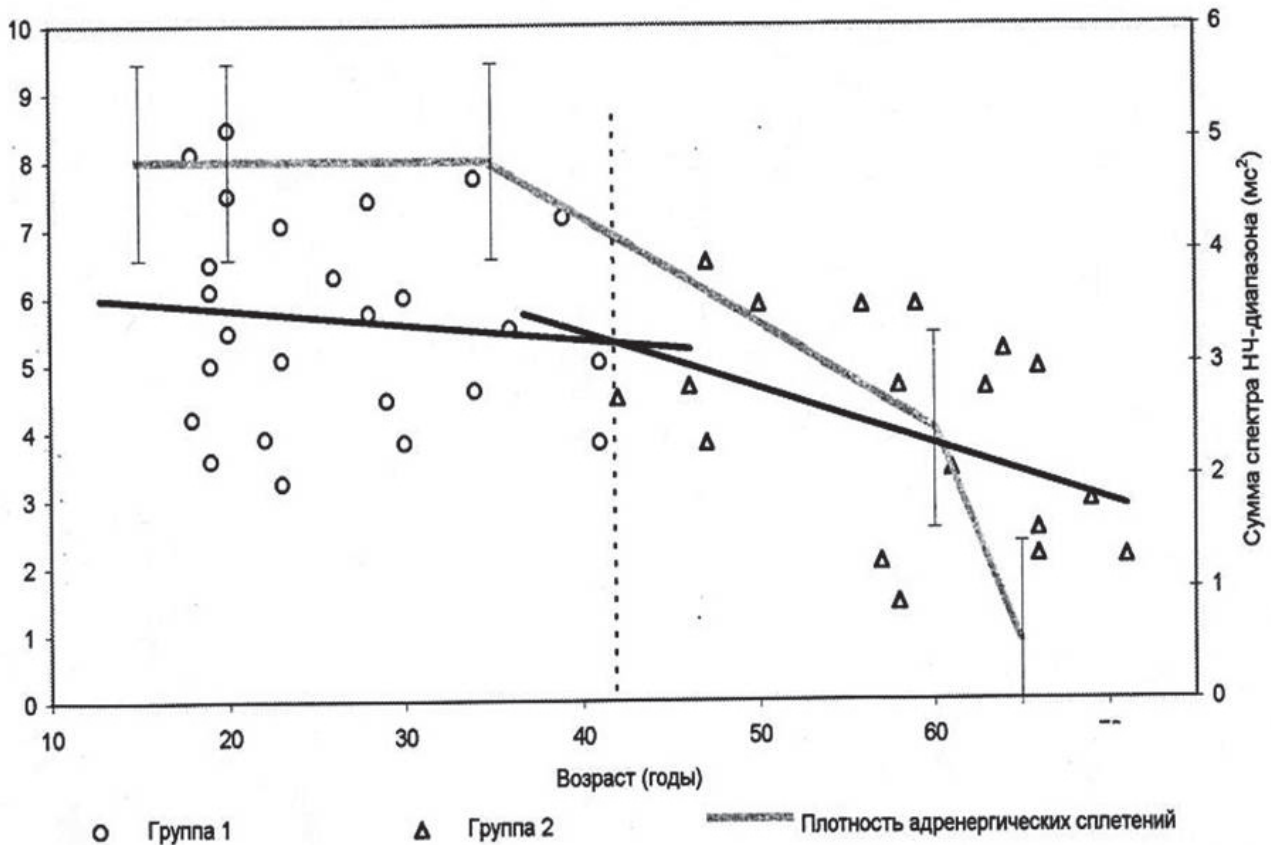


Рис. 4. Снижение с возрастом уровня симпатической регуляции здоровых людей при гистохимических исследованиях иннервации сердца и спектральном анализе сердечного ритма. Сопоставление возрастных изменений плотности адренергических нервных сплетений в сердце человека (слева верхняя линия) с результатами спектрального анализа variability сердечного ритма в возрастном аспекте в условиях нормы. Кружками обозначены результаты клинических исследований молодых людей, треугольниками – старше 40-летнего возраста. Исследование Н.А.Тарского.

и максимально быстрой постановки диагноза у пожилых пациентов.

Существенный вклад в доказательную базу учения о нейрогенной природе кардиологических заболеваний вносят новейшие клинические методы радионуклидной диагностики с нейротропными препаратами [26]. Установлено, что мета-йод-бензилгуанидин, меченый радиоактивным йодом, является ценным информативным методом для диагностических исследований вегетативной нервной системы, особенно симпатической иннервации [26]. Однофотонная и позитронная эмиссионная компьютерная томография, наряду с гистохимическими методами, позволяет в различных вариациях обнаружить в тканях сердца развитие патологических очагов и установить денервацию миокарда, в частности при ГБ. При этом значительную роль играет перфузионная сцинтиграфия миокарда и важна оценка активности симпатической нервной системы [26]. В процессе радионуклидных исследований в миокарде определяются региональные зоны

нарушений его иннервации при сердечно-сосудистой патологии. При коронарном атеросклерозе частые повторные ишемии сердечной мышцы, как показывают радионуклидные исследования при посредстве однотоновой эмиссионной компьютерной томографии, вызывают повреждения симпатических нейронов.

Проблема анализа состояния нервной трофики целесообразна при исследованиях наиболее тяжелых и загадочных заболеваний, к которым относятся кардиомиопатии, характеризующиеся неумным расширением или утолщением стенки сердца и развитием столь тяжелых форм сердечной недостаточности, что нередко таким больным пересадка сердца остается единственным спасением жизни. Эти наблюдения свидетельствуют, что генетическое заболевание кардиомиопатия характеризуется в процессе ее развития выраженными нарушениями адаптационно-трофических воздействий на миокард нервной системы. При изучении природы гипертрофической и дилатационной кардиомиопатиях (ГКМП и ДКМП)

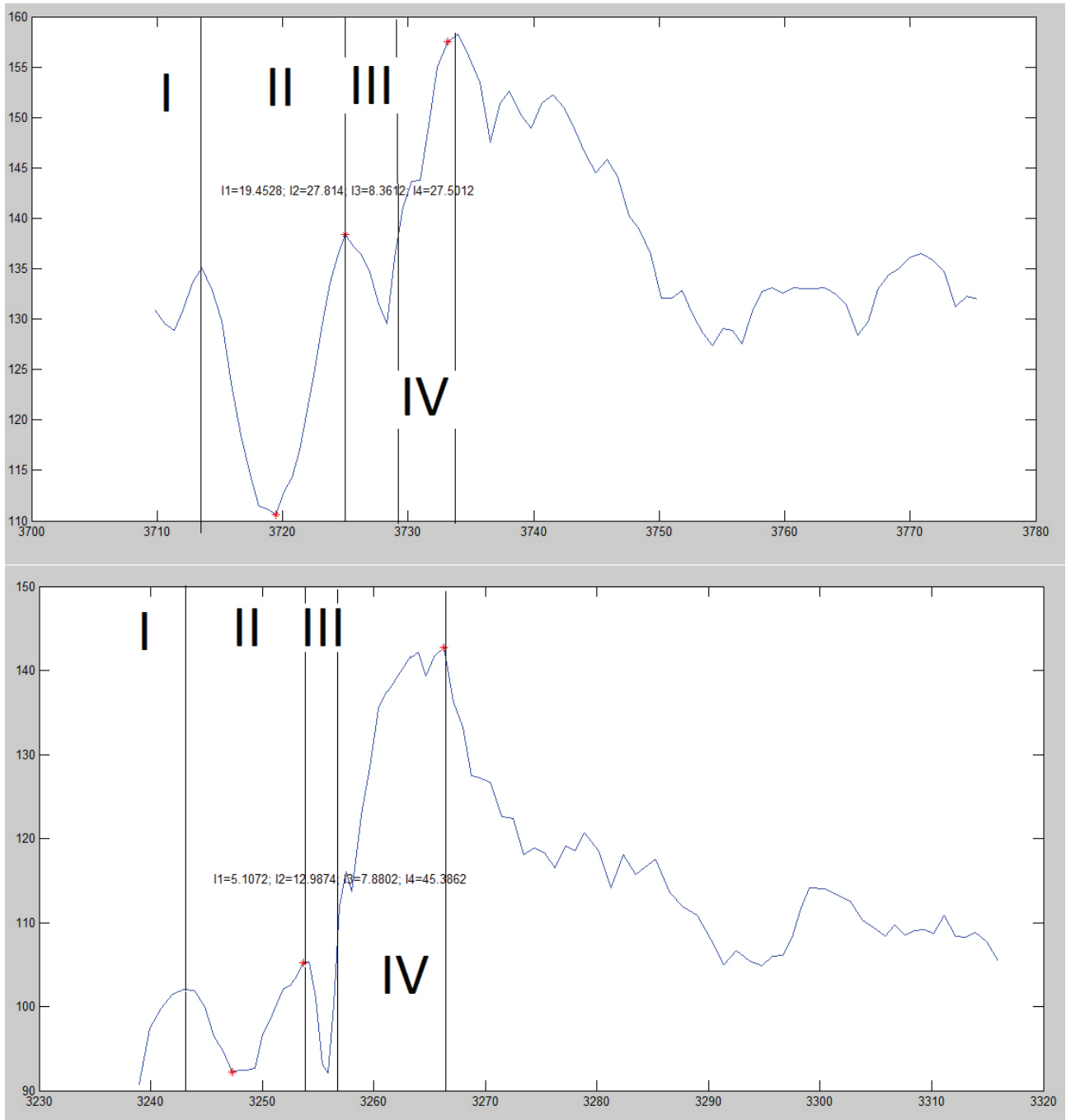


Рис. 5. Анализ возрастных изменений артериального давления при посредстве пробы Вальсальвы у добровольцев 38 летнего (а) и 62-летнего(б) возраста. При сопоставлении четырех основных фаз проб Вальсальвы во 2-ой фазе у старшего испытуемого отмечается недостаточное снижение кровяного давления по сравнению с ее уровнем у 38-летнего пациента. В 4-ой фазе у 62-летнего испытуемого рост уровня кровяного давления значительно продолжительнее и интенсивнее (пробы выполнены аспирантом В.П. Ковалевым).

удалось обнаружить особенности симпатической регуляции миокарда (рис. 6 и 7). При ГКМП [26] у пациентов выявились наиболее ранние проявления сниженной активности симпатической иннервации, проявляющиеся в изменениях синтеза катехоламинов в нейронах и снижении их

высвобождения из адренергических терминалей. Эти первоначальные нарушения иннервации сердечной мышцы затем сопровождались распространением ишемии. ДКМП [26] характеризуется, напротив, первоначальным повышением влияния симпатической активности на миокард. При ДКМП

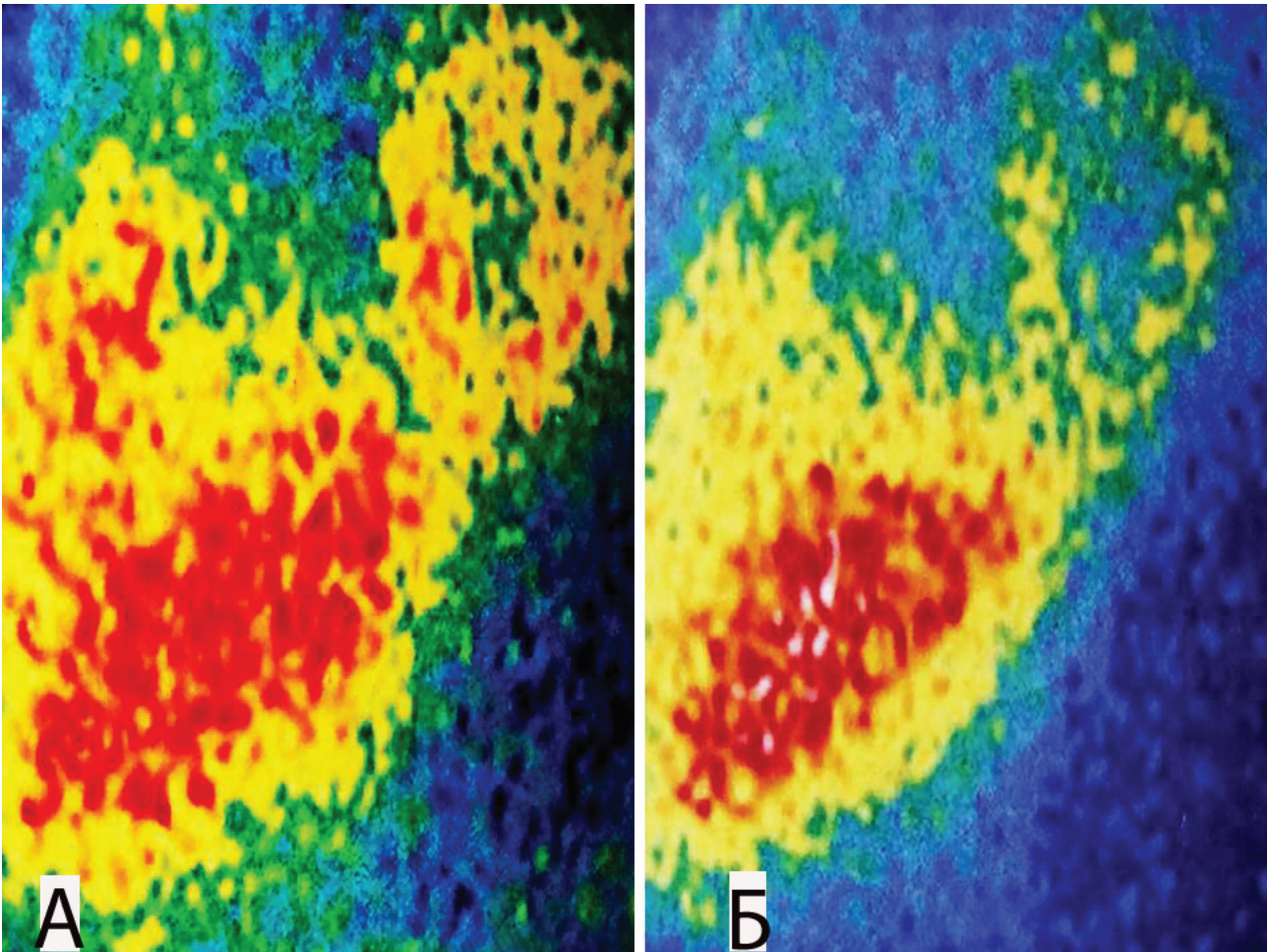


Рис. 6. Оценка нейрональной функции при скintiграфии миокарда у пациента с гипертрофической кардиомиопатией при посредстве радионуклидной диагностики с применением нейротропного радиофармпрепарата. А – исходное изображение (через 30 минут) Б – отсроченные изображения (через 4 часа). Отмечается утолщение стенок левого желудочка сердца с диффузными нарушениями иннервации и ускоренным вымыванием радиофармпрепарата. Данные В.Б. Сергиенко и А.А. Аншелеса [26].

происходит нарастание гибели кардиомиоцитов за счет некроза и апоптоза. По данным скintiграфии миокарда с мета-йодбензилгуанидином и позитронной эмиссионной томографии при развитии ДКМП определяется низкий захват радиофармпрепарата, и повышенная скорость его вымывания. В результате сочетания нарушений иннервации и кровоснабжения сердца происходит снижение соотношения массы миокарда и полости левого желудочка сердца. Таким образом, диагностика артериальной гипертензии и других кардиологических заболеваний, активно обсуждаемые в монографии А.Л. Мясникова, приобретают новые возможности с внедрением радионуклидных методов исследования. Интенсивное высвобождение норадреналина из симпатических окончаний, констатируемое этими методами в начале постнатального онтогенеза,

может быть вызвано состоянием повышенной активности центральной нервной системы. Вместе с тем, дефицит симпатической регуляции сердечно-сосудистой системы при кардиомиопатиях [2], проявляющийся наличием зон десимпатизации миокарда, сопровождается у ряда больных вазовагальными обмороками.

При изучении характера кардиомиопатий в последнее десятилетие нам удалось раскрыть его тесные связи с поражением у пациентов центральной и периферической нервной системы. Во-первых - при изучении сыворотки крови от 180 больных различными формами кардиомиопатий при посредстве иммуноцитохимических способов были выявлены антитела к нервной ткани. Во-вторых количественные нейрогистохимические исследования показали, что изменениям миокарда сопутствуют глубокие поражения его сим-

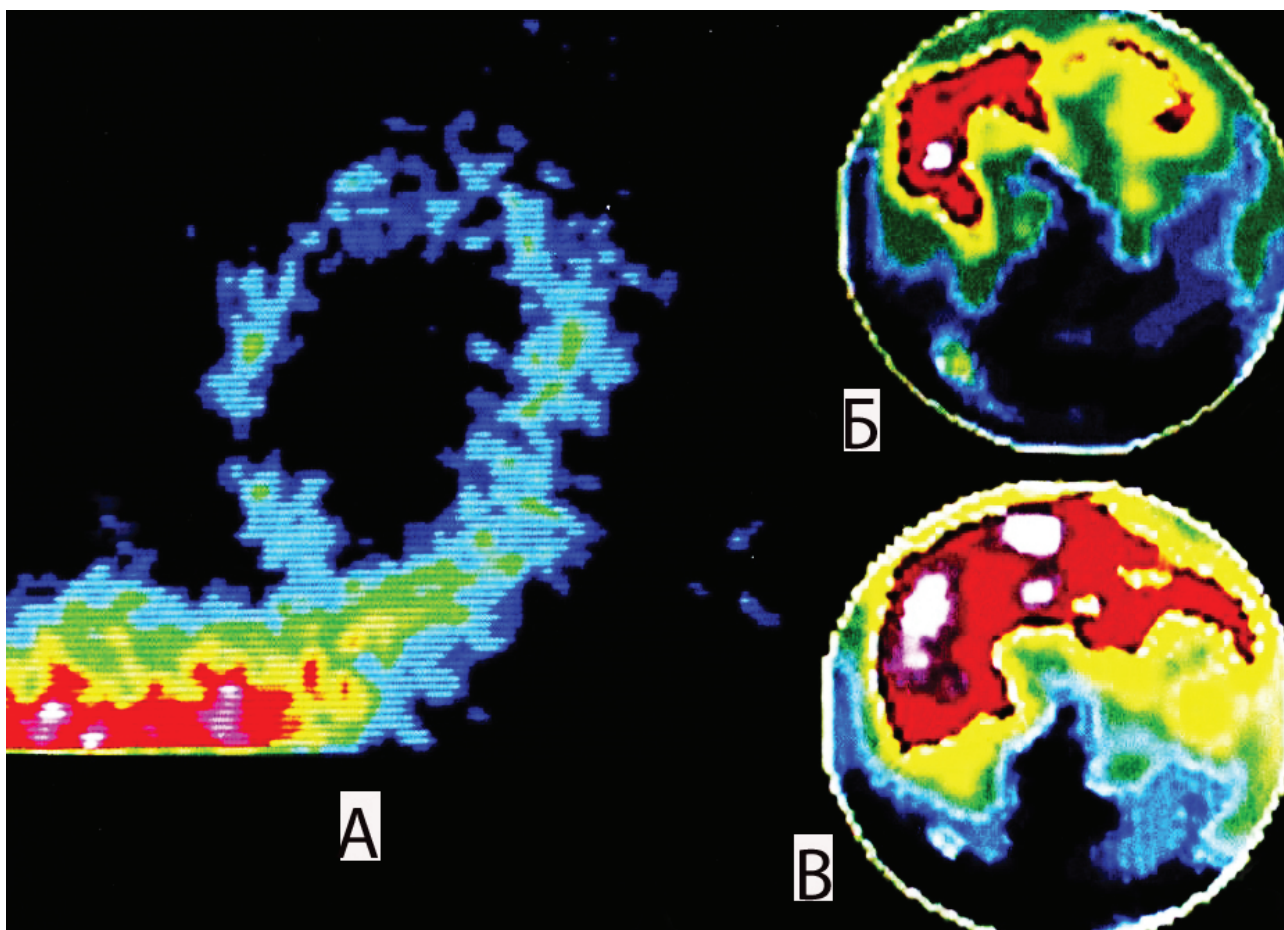


Рис. 7. Однофотонная эмиссионная компьютерная томография миокарда у пациента с дилатационной кардиомиопатией. А – планарная сцинтиграфия, Б-применение радиофармпрепарата МИГБ 123-И, В – применение радиофармпрепарата МИБИ 97m-Тс. Отмечается расширение полости левого желудочка сердца и выраженные нарушения иннервации левого желудочка сердца, превышающие по тяжести нарушения перфузии. Данные В.Б. Сергиенко и А.А. Аншелеса [26].

патических нервных сплетений. На экспериментальных материалах, наряду с десимпатизацией миокарда, выявляется также его деафферентация и морфологические данные о дегенеративных изменениях рецепторных окончаний сочетаются с физиологическими исследованиями [33, 37]. Е.И. Чазов [29] отмечал: «нельзя рассматривать нарушения нервной регуляции коронарных сосудов изолированно, вне связи со всем комплексом, где следует учитывать и состояние миокарда, и его метаболизм, и особенности микроциркуляции. Известно, например, сосудосуживающее действие кальция или значительное и длительное снижение тонуса коронарных сосудов под влиянием катехоламинов. Вот почему существенное значение имеет фон, на котором происходит нарушение нервно-регуляторных механизмов».

В соответствии с прогрессивными взглядами Г.Ф. Ланга [15] и А.Л. Мясникова [21] на перво-степенное значение для сердечно-сосудистой

системы регуляторно-трофических воздействий нервной системы одной из наиболее актуальных проблем сегодня является пересадка сердца. Как известно, при трансплантации сердца, хотя в нем остаются единичные рефлекторные дуги, орган нуждается для функционирования в полноценном восстановлении его нервного аппарата [28, 39] Спонтанная реиннервация происходит крайне медленно. Было установлено, что восстановление нормального состояния нервной регуляции пересаженного сердца не достигается даже через 12-15 лет после операции. Это было определено при анализе содержания в органе мета-йод-бензилгуанидина при радионуклидной диагностике. В связи с этим, исходя из работ проф. А.С. Акчурина, хирургам при трансплантации сердца и других органов необходима принципиальная тактика в создании оптимальных условий для их реиннервации – непосредственного восстановления интра-органного нервного аппарата, столь необходимого

для функционирования этих органов, особенно у пожилых пациентов.

А.Л. Мясников оценивает в разделе монографии «Хирургическое лечение» [21] результаты применяемых при кардиологических заболеваниях операций и основные направления борьбы с атеросклерозом и его последствиями и осложнениями. В настоящее время в кардиокомплексе наряду с хирургическими методами восстановления кровоснабжения сердца производится эндоваскулярная радиочастотная денервация почечных артерий. Она рассматривается как инновационный метод лечения рефрактерной гипертензии. При этом следует учитывать, что при названном вмешательстве происходит лишь частичное повреждение нервных сплетений одновременно сопровождающееся общим стимулирующим воздействием на нервную систему.

Проблемы нервной регуляции сердечно-сосудистой системы могут быть, таким образом, выяснены лишь после разгадки тайн, находящихся как бы на двух уровнях. Один из них заключается в особенностях центрального управления работой миокарда, сосудов сердца и его проводящей системы. Другой уровень относится к непосредственному анализу состояния нервных сплетений сердца и сосудов. И здесь также много загадок - еще недостаточно раскрыта сущность молекулярных процессов при функционировании чувствительных окончаний, хотя многое сделано по расшифровке механизмов работы синапсов, а также парасимпатических и симпатических нервных терминалей. В настоящее время теория нейрогенной регуляции органов нуждается в дальнейшем развитии. Полученные нами данными о возрастной инволюции нервной системы существенно расширяют и углубляют представления о нейрогенной природе кардиологических заболеваний. Практическое значение приобретает фундаментальный вывод о том, что первоначальное избыточное раздражение преимущественно симпатического отдела вегетативной нервной системы снижает свойственные ему адаптационно-трофические влияния на органы, в первую очередь на сердечно-сосудистую систему, инициируя ее патологические изменения. В результате начальные изменения переходят у пациентов во вторую заключительную фазу нарастающих инволюционных изменений симпатической иннервации, что способствует развитию сердечно-сосудистых заболеваний.

В этой связи становятся ясными пророческие выводы А.Л. Мясникова [21]. Заканчивая монографию, он приводит в ней схему общности патогенеза ГБ и атеросклероза [21, с. 571] и отмечает, что их «исходный источник» уже с молодых лет, «по своему происхождению и характеру состоит

в нарушении высшей нервной деятельности и подкорковой регуляции. Далее выступает звено вегетативной нервной системы с избыточным раздражением преимущественно симпатического его отдела». Это - начальный этап патогенеза ГБ. Вместе с тем теория нейрогенной регуляции органов нуждается в дальнейшем развитии. Согласно описываемым в данной статье обнаруженным при морфофизиологических исследованиях в Кардиокомплексе новым сведениям о возрастных преобразованиях нервной системы удалось расширить представления об их последствиях. В частности, в результате начального избыточного раздражения преимущественно симпатического отдела вегетативной нервной системы снижаются свойственные ему адаптационно-трофические влияния на органы, особенно на сердечно-сосудистую систему. Поэтому вслед за первоначальной фазой - «избыточным раздражением преимущественно симпатического отдела» вегетативной нервной системы у пациентов возникает вторая заключительная фаза нарастающих инволютивных изменений этого отдела. В результате, как установлено в классических трудах Кеннона и Розенблюта [12], происходит «повышение чувствительности денервированных структур» и диагностируются сердечно-сосудистые заболевания. Развивая традиции А.Л. Мясникова, при клинических разборах можно добиться дальнейших успехов в диагностике патологии сердечно-сосудистой системы. Например, при анализе кардиального синдрома X и других заболеваний [9, 34, 43, 44, 51]. Приходится, однако констатировать, что сегодня состояние ЦНС и проблемы взаимоотношений вегетативных нервных сплетений сердца и составляющих его тканей в норме и патологии еще недостаточно оцениваются в практической медицине. Кардиологи при анализе жалоб на характер болей у пациентов не всегда консультируются со специалистами-вегетоневрологами. Проблему изменений кровеносных сосудов, как следствие возрастных нарушений адаптационно-трофических воздействий нервной системы, необходимо постоянно учитывать в клинической практике [3, 16, 25, 52]. Следует еще раз подчеркнуть, что повышение адренореактивности тканей возникает вследствие их десимпатизации. В десимпатизированных тканях, согласно закона Кеннона – Розенблюта, увеличивается гуморальная компенсация процессов регуляции сердечно-сосудистой системы. В связи с этим, назначение пациенту адреноблокаторов направлено не на мнимое снижение «повышенной активности симпато-адреналовой системы», как ошибочно продолжают утверждать некоторые кардиологи [22], а вводимые медикаменты обеспечивают блокаду возрастающего в онтогенезе количества

адренорецепторов в связи с проявлениями феномена ранних инволюционных изменений симпатического отдела вегетативной нервной системы.

Сегодня особенно важно дальнейшее детальное изучение динамики взаимосвязей возрастных особенностей человеческого организма и патологических изменений нервной трофики [9, 29-32, 34, 48, 49]. В начале XXI века, при высоких нагрузках окружающей среды, прежде всего на нашу центральную нервную систему, у клиницистов все в большей степени возникают выводы, что фактором развития и прогрессирования сердечно-сосудистых заболеваний являются депрессивные состояния [30]. Е.И. Чазов отмечает, что депрессивная симптоматика встречается у многих пациентов (до 60 %) с хронической сердечной недостаточностью. «Надо сказать, отмечает автор, говоря о депрессии, что она встречается чаще, чем при другом хроническом заболевании, даже онкологическом» [30, с. 6]. Исходя из существа приведенных в данной статье исследований в этих случаях усиливаются инволютивные изменения периферической нервной системы, особенно при условии ее избыточного раздражения, возникает потеря адаптационно-трофических влияний на органы, прежде всего на сердечно-сосудистую систему и развиваются ее патологические изменения. В заключение, учитывая неврогенную природу сердечно-сосудистых заболеваний [15, 20, 21, 26, 31, 36], естественно сделать вывод, что их основной профилактикой является здоровый образ жизни на всем ее протяжении.

ЛИТЕРАТУРА:

1. Абрайтис Р.И., Стропус Р.А. О перспективах изучения контрактильности миокарда на секционном материале человека. Бюлл. эксп. биол. и мед. 1981, т. 91, № 1, с. 6-7.
2. Альбицкая К.В., Кучинская Е.А., Хеймец Г.И., Лоладзе Н.В., Певзнер А.В., Рогоза А.Н., Самойленко Л.Г., Голицин С.П. Состояние симпатической иннервации миокарда по данным сцинтиграфии с ¹²³I-метайодбензлгуанидином у пациентов с вазовагальными обмороками. Вестник аритмологии, 2007, № 50, с. 11-16.
3. Бибилова Л.А., Ярилов С.В. Системная медицина. НИИ химии, Санкт Петербург, 2000, 153с
4. Ванин А.Ф. Динитрозильные комплексы железа и S-нипрозотиолы – две возможные формы стабилизации и транспорта оксида азота в биосистемах. Биохимия, 1998, 63, 7, с. 924-938
5. Васильев В.Н., Чугунов В.С. Симпатико-адреналовая активность при различных функциональных состояниях человека. Медицина. М. 1985, 270 с.
6. Вейн А.М. Заболевания вегетативной нервной системы. Медицина, М. 1991, 623 с.
7. Верхратский Н.С. Вегетативная нервная система.

Биология старения. Руководство по физиологии. Наука. Л., 1982, с. 461-478.

8. Говырин В.А. Трофическая функция симпатических нервов и скелетных мышц. Изд. Наука, Л, 1967, 132 с.

9. Горельцева С.Ю., Самойленко Л.Е. Соболева Г.Н. и др. Особенности психовегетативного статуса, перфузии миокарда и нейрохимического состава крови у больных с кардиальным синдромом Х. Кардиология, 2008, 4, с. 4-8.

10. Гурин В.Н. Холинергические механизмы регуляции обменных процессов. Изд. Беларусь, Минск, 1975, 142 с.

11. Каде А. З. Значение симпатизирующих структур вентролатеральной области продолговатого мозга в регуляции деятельности сердца. Физиол. Журнал, 1992, т. 77, № 3,

12. Кеннон В. и Розенблют А. Повышение чувствительности денервированных структур. Закон денервации. Изд. иностр. л-ры, 1951, Л, 262 с.

13. Коркошко О.В. Сердечно-сосудистая система и возраст. Медицина, М., 1983.

14. Курцин И.Т. Теоретические основы психосоматической медицины. Изд. Наука. Л. 1973, 335с

15. Ланг Г.Ф. Гипертоническая болезнь. Медгиз, Л. 1950.

16. Лепехина Л.М. Адаптационно-трофическое влияние шейных симпатических ганглиев. Л. Изд. Наука, 1984.

17. Миролубов Л.М. Пороки сердца у новорожденных (диагностика и лечение). Казань, Изд. Казанск. медунив. 202, 55 с.

18. Мотавкин П.А. Бахтинова А.П. Интраспинальный орган человека. Арх. анат., 1990, 10, с. 5-17.

19. Мотавкин П.А. Черток В.М. Гистофизиология сосудистых механизмов мозгового кровообращения. 1980, Медицина, М, 200 с..

20. Мотавкин П.А. Черток В.М., Ломакин А.В., Пиголкина Е.Ю. Возрастные изменения нервного аппарата сосудов головного и спинного мозга. Судебно-медицинская экспертиза. 2012, 3, с. 27-30.

21. Мясников А.Л. Гипертоническая болезнь и атеросклероз. 1965, Медицина, М., 615 с.

22. Ольбинская Л.И. Метаболический синдром у больных хронической сердечной недостаточностью: подходы к лечению. Сердечная недостаточность. 2003, 1, с. 12-14.

23. Реутов В.П. Медико-биологические аспекты циклов оксида азота и супероксидного анионрадикала. Вестник РАМН. 2000, 4, с. 35-41.

24. Реутов В.П., Сорокина Е.Г. Швалев В.Н. Возможная роль диоксида азота, образующегося в местах бифуркации сосудов, в процессах их повреждения при геморрагических инсультах и образовании атеросклеротических бляшек. Успехи физиол. наук, 2012, 43, 4, с. 73-93. 23.

25. Рогоза А.Н. Суточный профиль артериального давления и барорефлекторная регуляция у больных гипертонической болезнью. Дисс. докт. биол. наук М., 1996, 37 с.
26. Сергиенко, В.Б. Аншелес А.А. Радионуклидная диагностика с нейротропными препаратами. М. Инфра-М. 2014, 112 с.
27. Тарский Н.А., Швалев В.Н., Салтыков С.Ю. и др. Особенности время-частотного спектрального анализа сердечного ритма у здоровых лиц и больных с артериальной гипертензией при проведении ортостатической пробы. Кардиология, 2000, 4, с. 40-45
28. Тренин С.О., Колесников Л.Л. Морфо-функциональные аспекты реиннервации пересаженного сердца. М., 1996, 232 с.
29. Чазов Е.И. Современные проблемы кардиологии. Известия АН, 1977. М., с. 3-12
30. Чазов Е.И. Депрессия как фактор развития и прогрессирования сердечно-сосудистых заболеваний. Сердечная недостаточность. 2003. 1. 6-8.
31. Чазов Е.И. Дизрегуляция и гиперреактивность организма как факторы формирования болезни. Кардиол. вестн., 2006, Том I (III) № 1, с. 5-9.
32. Чазова И.Е., Ратова Л.Г. Гипертоническая болезнь, Гипертоническая болезнь и вторичные артериальные гипертонии. М., Медиа медика, 2001, с. 54-98.
33. Челышев Ю.А. Трофическая функция чувствительных нейронов. Дисс. докт. мед. наук, Казань, 1983, 618 с.
34. Черток В.М., Коцюба А.Е. Эндотелиальный (интимальный) механизм регуляции мозговой гемодинамики: трансформация взглядов. Тихоок. мед. журн, 2012, 2, 17-26.
35. Швалев В.Н. Возрастные изменения нервного аппарата сердца и содержания в нем оксида азота в норме и патологии. Тихоок. мед. журнал, 202, 2, с. 94-99.
36. Швалев В.Н., Реутов В.П., Рогоза А.Н. и др. Анализ возрастных изменений нервной трофики сердечно-сосудистой системы в норме и условиях патологии Морфологические ведомости. 212, 3, с. 6-11.
37. Швалев В.Н., Сосунов А.А., Гуски Г. Морфологические основы иннервации сердца. Изд. Наука, М., 1992, 366 с.
38. Швалев В.Н., Тарский Н.А. Феномен ранней возрастной инволюции симпатического отдела вегетативной нервной системы. Кардиология, 2001, 2, с. 10-14.
39. Швалев В.Н., Шиошвили Т.И. Влияние реиннервации на состояние трансплантированной почки у собак Архив АГЭ, 1978, 74, 2, с. 42-50
40. Forstermann U, Boissel JP, Kleinert H. Expressional control of the 'constitutive' isoforms of nitric oxide synthase (NOS I and NOS III). FASEB J, 1998, v. 12, №10, p. 773-790.
41. Gallo MP, Malan D, Bedendi I, Biasin C, Alloatti G and Levi RC. Regulation of cardiac calcium current by NO and cGMP-modulating agents. Pflugers Arch., 2001, v. 441, №5, p. 621-628.
42. Gray AL, Johnson TA, Lauenstein J-M, Newton SS, Ardell JL, Massari VJ. Parasympathetic control of the heart. III. Neuropeptide Y-immunoreactive nerve terminals synapse on three populations of negative chronotropic vagal preganglionic neurons. J Appl Physiol, 2004, v. 96, p. 2279-2287.
43. Guski H., Shvalev V.N., Kapelko V.I. Studies on the neurogenic pathogenesis of cardiomyopathy. II Florence Meeting on advances in cardiomyopathies. Florence, Italy, April 24- 26, 1997, p.24.
44. Dickinson C.J. Cerebral oxidative metabolism in essential hypertension, J. Hipertens. 1995, 13, p 653 - 658.
45. Docherty J.R. Autonomic Neuroscience: Basic and Clinical. 2002, Vol. 96, p. 8 - 12.
46. Feron O, Belhassen L, Kobzik L, Smith TW, Kelly RA, Michel T. Endothelial nitric oxide synthase targeting to caveolae. Specific interactions with caveolin isoforms in cardiac myocytes and endothelial cells. J Biol Chem, 1996, v. 271, №37, p. 22810-22814.
47. Fukuchi M, Hussain SNA, Giaid A. Heterogeneous Expression and Activity of Endothelial and Inducible Nitric Oxide Synthases in End-Stage Human Heart Failure. Their Relation to Lesion Site and β -Adrenergic Receptor Therapy. Circulation., 1998, v. 98, №2, p. 132-139.
48. Navarathman V. Development of the nerve supply to the human heart. Brit. Heart. J., 1965, v.27, p. 640-650.
49. Nonidez J.F. Studies on the innervation of the heart. 1. Distribution of the cardiac nerves with special reference to the identification of the sympathetic and parasympathetic postganglionies. Amer. J. anat., 1937, v. 61, p. 203-231.
50. Ostadal B., Nagano M., Takeda N., Dhalla N.S. The developing Heart. Lippincott-Raven Publ. Philadelphia, New Jork, 1997, 501 p.
51. Robertson D., Biaggioni I. Disorders of the Autonomic Nervous System. Harwood Acad. Publ. GmbH, 1995.
52. Sayers BM. Analysis of heart rate variability. Ergonomics 1969; 16(1); p. 17-32.

REFERENCES:

1. Abraytis RI, Stropus RA О перспективakh izucheniya kontraktil'nosti miokarda na sektionnom materiale cheloveka. Bull. Exp. Biol. Med. (Ru) 1981; 91(1):6-7.
2. Al'bitskaya K.V., Kuchinskaya.E.A., Kheymets G.I., Loladze N.V., Pevzner A.V., Rogoza A. N., Samoylenko L.G., Golitsin S.P. Sostoyanie simpaticeskoy innervatsii miokarda po dannym stsintigrafii s 123 I-metayodbenzlguanidinom u patsientov s

- vazovagal'nymi obmorokami. Vestnik aritmologii, 2007, № 50, s. 11-16.
3. Bibikova LA, Yarilov SV. Sistemnaya meditsina (Ru). St. Petersburg: NII khimii; 2000. 153 s.
4. Vanin A.F. Dinitrozil'nye komplekсы zheleza i S-niprozotioily – dve vozmozhnye formy stabilizatsii i transporta oksida azota v biosistemakh. Biokhimiya, 1998, 63, 7, s.924-938
5. Vasil'ev V.N., Chugunov V.S. Simpatiko-adrenalovaya aktivnost' pri razlichnykh funktsional'nykh sostoyaniyakh cheloveka. Meditsina. M. 1985, 270 s.
6. Veyn A.M. Zabolevaniya vegetativnoy nervnoy sistemy. Meditsina, M., 1991, 623 s.
7. Verkhratskiy N.S. Vegetativnaya nervnaya sistema. Biologiya stareniya. Rukovodstvo po fiziologii. Nauka. L., 1982, s.461-478.
8. Govyrin V.A. Troficheskaya funktsiya simpaticeskikh nervov i skeletnykh myshts. Izd. Nauka, L, 1967, 132 s.
9. Gorel'tseva S.Yu., Samoilenko L.E. Soboleva G.N. i dr. Osobennosti psikhovegetativnogo statusa, perfuzii miokarda i neyrokhimicheskogo sostava krovi u bol'nykh s kardial'nym sindromom Kh. Kardiologiya, 2008, 4, s.4-8.
10. Gurin V.N. Kholinergicheskie mekhanizmy regulyatsii obmennykh protsessov. Izd. Belarus', Minsk, 1975, 142 s.
11. Kade A. Z. Znachenie simpatoaktiviruyushchikh struktur ventrolateral'noy oblasti prodolgovatogo mozga v regulyatsii deyatel'nosti serdtsa. Fiziol. Zhurnal, 1992, t. 77, № 3,
12. Kennon V. i Rozenblyut A. Povyshenie chuvstvitel'nosti denervirovannykh struktur. Zakon denervatsii. Izd. inostr. l-ry, 1951, L, 262 s.
13. Korkoshko O.V. Serdechno-sosudistaya sistema i vozrast. Meditsina, M., 1983.
14. Kurtsin I.T. Teoreticheskie osnovy psikhosomaticeskoy meditsiny. Izd. Nauka. L. 1973, 335s
15. Lang G.F. Gipertonicheskaya bolezni'. Medgiz, L. 1950.
16. Lepekhina L.M. Adaptatsionno-troficheskoe vliyanie sheynykh simpaticeskikh gangliov. L. Izd. Nauka, 1984.
17. Mirolyubov L.M. Poroki serdtsa u novorozhdennykh (diagnostika i lechenie). Kazan', Izd. Kazansk. meduniv. 202, 55 s.
18. Motavkin P.A. Bakhtinov A.P. Intraspinal'nyy organ cheloveka. Arkh. anat., 1990, 10, s.5-17.
19. Motavkin PA, Chertok VM. Gistofiziologiya sosudistykh mekhanizmov mozgovogo krovoobrashcheniya (Ru). Moscow: Meditsina; 1980. 200 p.
20. Motavkin P.A. Chertok V.M., Lomakin A.V., Pigolkina E.Yu. Vozrastnye izmeneniya nervnogo apparata sosudov golovnogo i spinnogo mozga. Sudebno-meditsinskaya ekspertiza. 2012, 3, s.27-30.
21. Myasnikov A.L. Gipertonicheskaya bolezni' i ateroskleroz. 1965, Meditsina, M., 615 s.
22. Ol'binskaya L.I. Metabolicheskii sindrom u bol'nykh khronicheskoy serdechnoy nedostatochnost'yu: podkhody k lecheniyu. Serdechnaya nedostatochnost'. 2003, 1, s.12-14.
23. Reutov V.P. Mediko-biologicheskie aspekty tsiklov oksida azota i superoksidnogo anion-radikala. Vestnik RAMN. 2000, 4, s.35-41.
24. Reutov V.P., Sorokina E.G. Shvalev V.N. Vozmozhnaya rol' dioksida azota, obrazuyushchegosya v mestakh bifurkatsii sudov, v protsessakh ikh povrezhdeniya pri gemorragicheskikh insul'takh i obrazovanii ateroskleroticheskikh blyashek. Uspekhi fiziol. nauk, 2012, 43, 4, s.73-93. 23.
25. Rogoza A.N. Sutochnyy profil' arterial'nogo davleniya i barorefleksnaya regulyatsiya u bol'nykh gipertonicheskoy bolezni'yu. Diss. dokt. biol. nauk M., 1996.
26. Sergienko, V.B. Ansheles A.A. Radionuklidnaya diagnostika s neyrotropnymi preparatami. M. Infra-M. 2014, 112 s.
27. Tarskiy N.A., Shvalev V.N., Saltykov S.Yu. i dr. Osobennosti vremya-chastotnogo spektral'nogo analiza serdechnogo ritma u zdorovykh lits i bol'nykh s arterial'noy gipertenziey pri provedenii ortostaticeskoy proby. Kardiologiya, 2000, 4, s.40-45
28. Trenin S.O., Kolesnikov L.L. Morfo-funktsional'nye aspekty reinnervatsii peresazhennogo serdtsa. M., 1996, 232 s.
29. Chazov E.I. Sovremennye problemy kardiologii. Izvestiya AN, 1977. M., s. 3-12
30. Chazov E.I. Depressiya kak faktor razvitiya i progressirovaniya serdechno-sosudistykh zabolevaniy. Serdechnaya nelostatochnost'. 2003. 1. .6-8.
31. Chazov E.I. Dizregulyatsiya i giperreaktivnost' organizma kak faktory formirovaniya bolezni. Kardiolog. vestn., 2006, Tom I (III) № 1, s.5-9.
32. Chazova I.E., Ratova L.G. Gipertonicheskaya bolezni', Gipertonicheskaya bolezni' i vtorighnye arterial'nye gipertonii. M., Media medika, 2001, s.54-98.
33. Chelyshev Yu.A. Troficheskaya funktsiya chuvstvitel'nykh neyronov. Diss. dokt. med. nauk, Kazan', 1983, 618 s.
34. Chertok V.M., Kotsyuba A.E. Endotelial'nyy (intimal'nyy) mekhanizm regulyatsii mozgovoy gemodinamiki: transformatsiya vzglyadov. Tikhook. med.zhurn, 2012, 2, 17-26.
35. Shvalev V.N. Vozrastnye izmeneniya nervnogo apparata serdtsa i sodержaniya v nem oksida azota v norme i patologii. Tikhook. med.zhurnal, 202, 2, s.94-99.
36. Shvalev V.N., Reutov V.P. Rogoza A.N. i dr. Analiz vozrastnykh izmeneniy nervnoy trofiki serdechno-sosudistoy sistemy v norme i usloviyakh patologii

Morfologicheskie vedomosti. 212, 3, s. 6-11..

37. Shvaley VN, Sosunov AA, Guski G. *Morfologicheskie osnovy innervatsii serdtsa (Ru)*. Moscow: Izd-vo Nauka; 1992. 366 s.

38. Shvaley V.N., Tarskiy N.A. *Fenomen ranney vozrastnoy involyutsii simpaticeskogo otdela vegetativnoy nervnoy sistemy*. *Kardiologiya*, 2001, 2, s. 10-14.

39. Shvaley V.N., Shioshvili T.I. *Vliyanie reinnervatsii na sostoyanie transplantirovannoy pochki u sobak* *Arkhiv AGE*, 1978, 74, 2, s. 42-50

40. Forstermann U, Boissel JP, Kleinert H. *Expressional control of the 'constitutive' isoforms of nitric oxide synthase (NOS I and NOS III)*. *FASEB J*, 1998, v. 12, №10, p. 773-790.

41. Gallo MP, Malan D, Bedendi I, Biasin C, Alloatti G and Levi RC. *Regulation of cardiac calcium current by NO and cGMP-modulating agents*. *Pflugers Arch.*, 2001, v. 441, №5, p. 621-628.

42. Gray AL, Johnson TA, Lauenstein J-M, Newton SS, Ardell JL, Massari VJ. *Parasympathetic control of the heart. III. Neuropeptide Y-immunoreactive nerve terminals synapse on three populations of negative chronotropic vagal preganglionic neurons*. *J Appl Physiol*, 2004, v. 96, p. 2279-2287.

43. Guski H., Shvaley V.N., Kapelko V.I. *Studies on the neurogenic pathogenesis of cardiomyopathy. II Florence Meeting on advances in cardiomyopathies. Florence, Italy, April 24- 26, 1997, p. 24.*

44. Dickinson CJ *Cerebral oxidative metabolism in essential hypertension*. *J. Hipertens*. 1995; 13(?): 653-658.

45. Docherty JR. *Autonomic Neuroscience: Basic*

and Clinical. НАЗВАНИЕ ЖУРНАЛА? 2002, Vol. 96, N? p. 8 - 12.

46. Feron O, Belhassen L, Kobzik L, Smith TW, Kelly RA, Michel T. *Endothelial nitric oxide synthase targeting to caveolae. Specific interactions with caveolin isoforms in cardiac myocytes and endothelial cells*. *J Biol Chem*. 1996; 271(37): 22810-22814.

47. Fukuchi M, Hussain SNA, Giaid A. *Heterogeneous Expression and Activity of Endothelial and Inducible Nitric Oxide Synthases in End-Stage Human Heart Failure. Their Relation to Lesion Site and β -Adrenergic Receptor Therapy*. *Circulation.*, 1998, v. 98, №2, p. 132-139.

48. Navarathman V. *Development of the nerve supply to the human heart*. *Brit. Heart. J.*, 1965, v. 27, p. 640-650.

49. Nonidez J.F. *Studies on the innervation of the heart. 1. Distribution of the cardiac nerves with special reference to the identification of the sympathetic and parasympathetic postganglionies*. *Amer. J. anat.*, 1937, v. 61, p. 203-231.

50. Ostadal B., Nagano M., Takeda N., Dhalla N.S. *The developing Heart*. Lippincott-Raven Publ. Philadelphia, New York, 1997, 501 p.

51. Robertson D., Biaggioni I. *Disorders of the Autonomic Nervous System*. Luxembourg: Harwood Academic Publishers GmbH; 1995. 270 p.

52. Sayers BM. *Analysis of heart rate variability*. *Ergonomics*. 1969; 16(1): 17-32.

Авторская справка:

Швалёв Вадим Николаевич - д.м.н., профессор, т. 84991246507, E-mail: vadim.shvaley@mail.ru.